

Die Messung des Überdauerungseffekts im Elektro-
myogramm zur quantitativen Prüfung myotonolytischer
Substanzen bei der infantilen Zerebralparese

F. I. Palm

München 1972

AUS DER ORTHOPÄDISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. A.N. Witt

Die Messung des Überdauerungseffekts im Elektro-
myogramm zur quantitativen Prüfung myotonolytischer
Substanzen bei der infantilen Zerebralparese



INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Veit-Stefan Palm
aus
Ulm/Baden-Württemberg
München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: Prof. Dr. A. Göb
Mitberichterstatter: Prof. Dr. A.N. Witt
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 12. 1972

Meiner lieben Frau

gewidmet

GLIEDERUNG

	Seite
A <u>Einleitung</u>	1
B <u>Literaturteil</u>	
1. <u>Die infantile Zerebralparese</u>	3
1. Definition	3
2. Ätiologie und Pathogenese	3
a) Pränatale Gehirnschädigungen	3
b) Perinatale Gehirnschädigungen	6
c) Postnatale Gehirnschädigungen	7
d) Zusammenfassung	8
3. Störung der zerebralen Motorik	9
a) Pyramidenbahn	9
b) extrapyramidales System	10
c) spastische Parese	11
d) Mischformen	12
e) gemeinsame klinische Symptome	13
4. Neurophysiologie der Spastik	14
a) Neurophysiologie und Gamma-System	14
b) Überdauerungseffekt	16
c) Reflexablauf beim Spastiker	17
II. <u>Elektromyogramm</u>	19
1. Grundlagen und Möglichkeiten des EMG	19
2. Elektroden	19

	Seite
a) Nadelelektroden	19
b) Oberflächenelektroden	19
c) auswertbare Parameter bei Oberflächen- elektroden	20
 III. <u>Pharmakologie der Myotonolytika</u>	 21
1. Definition	21
2. peripher wirksame Substanzen	21
3. zentral wirkende Substanzen	21
4. Pharmakologie der Prüfpräparate	22
a) GAMAQUIL	22
b) Ro 5-3350	23
5. Pharmakotherapie im Kindesalter	23
 C <u>Eigene Untersuchungen</u>	 25
I. <u>Aufgabe der Untersuchung</u>	25
II. <u>Versuchspersonen</u>	25
III. <u>Methodik</u>	26
1. Reizgerät	26
2. Elektromyograph und Zusatzgerät	26
3. Durchführung der Messungen	27
a) allgemeiner Ablauf	27
b) Ablauf der Einzelmessung	29
4. Dosierung der verwendeten Pharmaka	29
a) Berechnung des Dosisanteils	29
b) GAMAQUIL	30
c) Ro 5-3350	30
d) Dosierungsschema	30

	Seite
IV. <u>Statistische Abklärung der Ergebnisse</u>	31
1. Varianzanalyse	31
2. Signifikanzanalyse	32
V. <u>Ergebnisse</u>	32
1. Gesamtwerte	33
a) Überdauerungszeit ohne Pharmaka	33
b) Pharmakawirkungen	33
c) Einzelwerte der Versuchspersonen	36
- Diagramm -	
d) Kurvenbeispiele	37
e) Andere Parameter	39
2. Diskussion der Ergebnisse	39
a) Messwerte und Fehlerquellen	39
b) Wert des Überdauerungseffekts	41
D <u>Zusammenfassung</u>	42
E <u>Anhang</u>	44
I. Messwerte der einzelnen Versuchspersonen	44
1. Zeichenerklärung	44
2. Daten der Patienten	46
II. Literaturverzeichnis	56

A Einleitung

Der englische Chirurg J. W. LITTLE berichtete in seinen inzwischen klassisch gewordenen beiden Arbeiten 1853 und 1862 erstmals über das klinische Bild und die Ursachen einer Form der infantilen Zerebralaparese (IZP, cerebral palsy). Wenn auch der "morbus Little" den summarischen Krankheitsbegriff der infantilen Zerebralaparese nach heutigen Vorstellungen nicht in der Vielfalt der pathologisch-anatomischen Substrate und ihrer unterschiedlichen klinischen Symptome erfaßt, so charakterisierte LITTLE doch die hauptsächlichsten Wesensmerkmale dieser irreversiblen Hirnschädigungen.

Der jährliche Zuwachs an IZP-Fällen beläuft sich in der Bundesrepublik auf ca. zwei nicht verstorbene und zerebralgeschädigte Kinder von 1000 aller Lebendgeborenen und die doppelte Anzahl von Kindern, die mit organisch bedingten psychomotorischen Störungen als IZP-Fälle älter werden (7, 11).

Nach PHELPS kommen in den USA auf 100 000 Einwohner jährlich 7 Neugeborene mit einer solchen Läsion im Zentralnervensystem (24). Nur drei dieser Kinder haben die Möglichkeit, durch eine Reihe therapeutischer Maßnahmen eine weitgehende Chancengleichheit gegenüber ihren Mitmenschen zu erreichen, die anderen vier werden Zeit ihres Lebens zur Unselbständigkeit verurteilt bleiben.

Neben orthopädischen Behandlungsmethoden, wie der operativen Verpflanzung von fehlgesteuerten Muskelgruppen oder der krankengymnastischen Entwicklungsbehandlung, kann auch die medikamentöse Therapie eine wertvolle Hilfe bei der Führung dieser Patienten darstellen (11). Sie ist aber nur ein Adjuvans im Verein mit anderen Maßnahmen.

Im Vordergrund stehen hier vor allem myotonolytisch wirksame Pharmaka (11). Neben ihrem myotonolytischen Effekt verfügen diese Substanzen jedoch meist auch über eine sedierende Komponente, welche die Intelli-

genzleistung der oft geistig retardierten Patienten negativ beeinflusst.

Aufgabe des experimentellen Teils war es, den myotonolytischen Effekt zweier Pharmaka (GAMAQUIL, Fa. Siegfried, und Versuchspräparat Ro 5-3350, Fa. Hoffmann La Roche) über das Phänomen des Überdauerungseffekts elektromyographisch und quantitativ zu prüfen. Die sedierende Nebenwirkung (11) sollte durch entsprechende Dosierung vermieden werden.

B Literaturteil

I. Die infantile Zerebralparese

1. Definition

HALLERVORDEN definierte die infantile Zerebralparese (IZP) als "stationäre Endzustände von Krankheiten, welche das Zentralnervensystem während seiner Entwicklung und Reifung betroffen haben" (25). Dies deutet auf die Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder mit ihrer verschiedenen Ätiologie und dem unterschiedlichen anatomischen Sitz der Läsion hin (25).

2. Ätiologie und Pathogenese

Die Schädigung kann zeitlich während drei Perioden auftreten: pränatal, perinatal und postnatal (11, 25).

a) Pränatale Gehirnschädigungen

Die pränatalen Gehirnschädigungen manifestieren sich in der Phase der Keimreifung und des intrauterinen Wachstums (25, 31).

Zu den Keimfehlern rechnen Genopathien, Gametopathien und Blastopathien.

Ein genbedingtes Versagen einzelner Fermente kann zu schweren Stoffwechselstörungen führen (24); ein kausaler Zusammenhang mit der IZP findet sich jedoch nur äußerst selten. Strahlenschädigungen durch ionisierende Strahlen vermögen bereits in diesem Stadium Mißbildungen auszulösen und haben bis zum Beginn der Spätschwangerschaft einen schädigenden Einfluß auf die Ontogenese (25, 26).

Gametopathien sind durch nicht erbliche exogene Einflüsse der noch nicht vereinigten Geschlechtszellen möglich, z.B. durch chronische Alkoholintoxikation (25). Der Zusammenhang bei der IZP kann jedoch auch hier nur sehr selten

nachgewiesen werden.

Zu Beginn der Gehirnentwicklung, am Ende der Blastogenese (26, 38), werden vor allem Viruserkrankungen diskutiert (THALHAMMER) (25).

Intrauterine Schädigungen schließen Embryopathien, Fetoopathien, fetale Hypoxien und maternelle Erkrankungen (Gestosen) ein (7). Mit Hypoxie verbundene Kreislaufstörungen sind bereits in ganz frühen Stadien der Entwicklung für einen Großteil der Störungen verantwortlich (25, 26). Durch Nidationsstörungen, Anomalien oder vorzeitige Lösung der Plazenta kommt es zu ersten hypoxischen Schädigungen. Maternelle toxisch wirksame Erkrankungen, wie Nephropathien, hormonelle Dysregulationen (embryopathia diabetica, embryopathia hypothyreotica), Anämien oder Mineralstoffwechselstörungen führen zu Plazentarnekrosen und damit zur Mangelversorgung des Kindes (17, 26).

Diese Störungen zeigen sich dem Geburtshelfer oft erst kurz vor dem Geburtstermin durch die Symptome der beginnenden Plazentarinsuffizienz (17, 26). Manchmal jedoch weist die Dysmaturität oder eine Erkrankung des Neugeborenen erstmals auf die pathologisch abgelaufene Schwangerschaft hin.

Intrauterin erlittene Mangelzustände führen hauptsächlich zu Nekrosen im Hirnmark und periventrikulär in der weißen Substanz; dies hat höhlenbildende Veränderungen im Sinne einer Markporenzephalie zur Folge (7). Beim subakuten intrauterinen Notzustand kommt es bevorzugt zu nekrobiotischen Veränderungen im Kleinhirn mit anschließender Atrophie, während in leichten Fällen nur eine Reduktion der Zellzahl feststellbar ist (7, 25). Infektionen durch Viren gehören ebenfalls zu den Schädigungen der ersten drei Schwangerschaftsmonate; hier ist vor allem die "embryopa-

thia rubeolica" von Bedeutung (17, 25, 26). Schädigungen durch chemische Substanzen (z.B. Thalidomid) (24) wirken sich bereits zu einer Zeit aus, in der die schwangere Frau noch in Unwissenheit ihres Zustandes weiter teratogen wirksame Substanzen einnimmt (17, 24, 25, 26).

Schädigungen durch ein direktes Trauma zählen natürlich ebenso zu der Gruppe der Embryo- wie der Fetopathien (11).

Zu den Fetopathien rechnen diaplazentar übertragene intrauterine Infektionen durch die Mutter, wie Zytomegalie, Lues, Listeriose, Toxoplasmose, Tuberkulose und Infektionen durch andere Mikroorganismen (Pilze und parasitäre Erreger) (17, 26). Die Meningitis oder Koryza des Neugeborenen können retrospektiv ein Hinweis auf eine derartige Infektion sein (19). Eine der gefährlichsten Komplikationen in der Fetalzeit stellt jedoch die Blutgruppeninkompatibilität dar, die das Krankheitsbild des "morbus haemolyticus neonatorum" herbeiführen kann. In der Mehrzahl der Fälle kommt es durch Rhesusunverträglichkeit über die mütterliche Antikörperbildung zur Hämolysierung des fetalen Blutes; ebenso bedeutsam ist die ABO-Erythroblastose (14, 17, 25, 26).

Die Trennung der kausalen Zusammenhänge zwischen pränataler und perinataler Periode ist nicht immer vollziehbar, wenn auch luftenzephalographische Messungen der kindlichen Hirnstrukturen in manchen Fällen eine chronische intrauterine von der perinatalen Schädigung abgrenzen lassen (7). Die Ursachen der pränatalen Periode nehmen rund ein Drittel (10 - 40%) (7) der Zerebralschäden ein und sind vom Geburtshelfer wenig beeinflussbar.

b) perinatale Gehirnschädigungen

Die Schäden in der perinatalen Periode machen mit 55% (33 - 70%) (7) den Hauptanteil aller Ursachen aus (11) und werden deshalb auch hinsichtlich der Kausalität und Prophylaxe detaillierter behandelt.

Der Sauerstoffmangel, die traumatische Blutung und die Konstitution der Frucht ergeben die wichtigsten Faktoren (11, 17, 25, 26). Asphyxien während der Geburt sind meist auf pränatale Ursachen gegründet, aber auch bei nicht intrauterin geschädigten Kindern kann eine protrahierte Geburt durch die andauernde abnorme Druckbelastung zur asphyktischen Schädigung führen (7, 17, 26). Besonders gefährdet sind Frühgeburten, deren unreife Atemfunktion und stärkere Zerreißlichkeit der Gefäße zur weiteren Komplikation beitragen (7, 17, 26). Schon LITTLE wies in diesem Zusammenhang auf die besondere Gefährdung der Frühgeburt hin (11, 25). Nach GÖB finden sich unter den IZP 40% Frühgeburten in der Anamnese, andere Autoren geben 5 - 30% an (25).

Eine ebenso große Gefahr stellt die Übertragung dar mit ihrer verminderten Durchlässigkeit für Sauerstoff und Nährstoffe ("Placental dysfunction syndrome", CLIFFORD) (17).

Bei der perinatalen Asphyxie des reifen und unreifen Kindes scheint die anteilmäßig am stärksten durchblutete Hirnrinde bevorzugte Zielscheibe der hypoxämischen Schädigung zu sein, wobei prolongierte intra- oder postpartuale Distresszustände neben Ödem und punktförmigen Blutungen zu laminären Rindennekrosen führen, während die postpartuale Asphyxie den Hirnstamm mit seinen Kernen, zumal in der Vierhügelregion, im Thalamus, im nucleus

dentatus des Kleinhirns, in den Kernen des nervus vestibularis und nervus cochlearis (TOWBIN) trifft (7, 36).

Untersuchungen von KOLLER ergaben jedoch, daß nur 10% der überwachten primär asphyktischen Kinder einen Zerebralschaden nachbehielten (7).

Obwohl bei sekundärer Wehenschwäche oder drohender intrauteriner Asphyxie das Kind oft mit einer vaginalen Schnellentbindung durch Vacuum- oder Forcepsextraktion operativ entwickelt werden muß (17, 26), bergen diese Eingriffe die Gefahr einer kindlichen Schädigung durch die mögliche traumatische Blutung in sich. Bei asphyktischen Kindern verstärkt die erhöhte Gefäßwandpermeabilität (17) dieses Risiko noch zusätzlich. Der eingriffsbedingten kindlichen Verletzungsgefahr bei Forcepsentbindung steht die Ansaugdauer und die Abreissgefahr bei Vacuumextraktion gegenüber (32). Gerade bei der verzögerten Austreibung eines noch unreifen Kindes ist auch nach neuesten Untersuchungen die Forcepsextraktion indiziert (17, 32), da sie für das in dieser Situation besonders gefährdete Kind (7, 17, 25, 26) das schonendste Verfahren darstellt (17, 25, 32).

Bei einer eingetretenen hypoxischen Nervenzellveränderung mit ihrer Symmetrie neurologischer Erscheinungen bietet sich retrospektiv eine differentialdiagnostische Abgrenzung bei der meist nur einseitig lokalisierten traumatischen Blutung (7).

c) postnatale Hirnschädigungen

In der postnatalen Periode, die im allgemeinen auf die ersten 2 Lebensjahre begrenzt wird, manifestieren sich 15% (10 - 25%) der Schädigungen (7, 25).

Der Kernikterus des Neugeborenen stellt eine schwerwiegende Belastung des Hirnstoffwechsels dar und kann durch Ein-

lagerung von Bilirubin zu schweren Schädigungen in jenen Hirnkerngebieten führen, die bei der Geburt die größte Stoffwechselaktivität besitzen (Globus pallidus, nucleus subthalamicus, Oliven und Boden des IV. Ventrikels) (7). Neben hämolytischen Erkrankungen (z.B. Rh-Erythroblastose) wirken in einzelnen Fällen auch Infektionen, Stoffwechselstörungen, z.B. eine Enzymopathie (Galaktosämie) (14, 19), große Blutungen in Körperhöhlen oder eine Gallengangsatrie auslösend (14, 19). Infektionen können aber auch über eine Meningitis und Enzephalitis zur Hirnschädigung führen (11). Neben der traumatischen Schädigung (11) müssen vereinzelt Hirnembolien verantwortlich gemacht werden; in Zweifelsfällen sind Hirntumoren in Erwägung zu ziehen (11).

d) Zusammenfassung

Die erworbenen Hirnschädigungen der perinatalen Periode stehen mit über 50% anteilmäßig an erster Stelle (7), gefolgt von den Schädigungen in der intrauterinen Phase. Dies führt die Schwerpunkte bei der Prophylaxe der IZP vor Augen, einer irreversiblen Hirnschädigung, die durch eine kausale Behandlung kaum angegangen werden kann, sondern sich therapeutisch meist nur in symptomatischen Bemühungen erschöpfen muß (11). Deshalb liegen die eminent wichtigen Aufgaben der Prophylaxe in der Schwangerenbetreuung und der modernen Geburtshilfe (17). Dabei müssen sich Geburtshelfer und Pädiater ergänzen. Die Bemühungen müssen sich besonders auf die ersten fünf Minuten post partum und die anschließende Überwachung im Neugeborenenzimmer konzentrieren (17), denn Kinder mit einem schlechten Fünf-Minuten-Angar oder einem chronischen postnatalen Atemzustand sind durch bleibende zerebrale Schädigungen

stark bedroht" (EWERBECK) (7).

3. Störung der zerebralen Motorik

Die bei der IZP aufgetretene Hirnläsion kann zu zerebralen Bewegungsstörungen in den zwei für einen koordinierten Ablauf verantwortlichen Systemen führen, der Pyramidenbahn und dem extrapyramidalen System.

a) Pyramidenbahn

Die Pyramidenbahn nimmt ihren Ursprung zum kleinsten Teil von den Betz'schen Riesenzellen des motorischen Areals 4 und zu 95% von kleinen Pyramidenzellen der prämotorischen Region, dem Parietal-, Okzipital- und Temporallappen (18, 36). Ihre Fasern durchlaufen definitionsgemäß die bulbäre Pyramide und enden zum Teil monosynaptisch an den Alpha-Motoneuronen der Vorderhörner, in der Mehrzahl aber an den Zwischenneuronen des Hinterhorns (33, 36). Ihre funktionelle Leistung ist eine zweifache: einerseits leitet sie die willkürlichen Impulse für die Skelettmuskulatur zu den Schaltstellen im Rückenmark, welche von hier über deren Neuriten durch die vorderen Wurzeln zu den Muskeln gelangen (psychomotorische Bahn) (8, 33, 36). Sie tonisiert die Gamma-Motoneuronen und ermöglicht dadurch den Vorspann für rasche Bewegungen (36, 39).

Andererseits wirkt sie hemmend über eine Regulierung der sensiblen Afferenzen auf Höhe der Rückenmarksegmente, der Hinterstrangkern, des retikulären Hirnstammes und des Thalamus (36, 39). Fällt diese hemmende Bahn aus, so erfolgt gleichzeitig eine Enthemmung des spinalen Reflexbogens, was sich in einer Steigerung der Reflexe und in einer

starken Spannung der Muskulatur äußert, wie es bei der spastischen Parese nach Ausfall der Pyramidenbahn vorkommt (8). Gegenüber der psychomotorischen Bahn manifestieren sich diese tonisierenden und inhibitorischen Bahnsysteme als ein regulatives Element (36, 39). Der Ausfall dieser nervalen Systeme läßt beim geschädigten Kind keine koordinierte Willkürbewegung mehr zu (8).

b) extrapyramidales System (36)

Unter dem extrapyramidalen System (EPS) faßt man verschiedene zerebrale Kerne mit motorischen Funktionen zusammen, deren Bahnen außerhalb der Pyramide des verlängerten Marks (extrapyramidal) im Rückenmark absteigen. Zu diesen Strukturen gehören einige Areale der Hirnrinde, das Striatum, das Pallidum, das Corpus subthalamicum, die Mittelhirnkerne, der Nucleus ruber und niger, der Olivkern, Teile der Formatio reticularis des Hirnstamms, die Vestibulariskerne sowie das Kleinhirn (18, 33).

Im extrapyramidalen System halten sich beim gesunden Individuum zwei Systemgruppen die Waage:

das cortikale extrapyramidale System (COEPS), das über motorische Nervenfasern verfügt, die ihren Ursprung in weiten Cortexarealen haben. Seine Wirkung besteht in einer Tonushemmung der Antigravitationsmuskeln (Strecker am Bein, Beuger am Arm) (36). Es beherrscht das von SCHREINER und MAGOUN beschriebene inhibitorische Zentrum im Bereich des verlängerten Marks (36).

Entgegengesetzte Funktionen kommen dem bahnenden retikulären System im lateralen Hirnstamm von der Brücke bis zum Hypothalamus zu (36). Es ist für die Tonisierung der physiologischen Strecker bei gleichzeitiger Hemmung der

physiologischen Beuger verantwortlich. Von der Hirnrinde unabhängig wird es durch propriozeptive Afferenzen aus den Gelenkrezeptoren stimuliert (36, 39). Die gleiche Funktion kommt im übrigen dem Tractus vestibulo-spinalis zu (36).

Wird durch eine Läsion im Bereich des EPS das Gleichgewicht dieser beiden Systemgruppen gestört, so treten vielfältige Bewegungsstörungen auf, die sich in zwei Krankheitsformen äußern können (25, 36):

1. der Hyperkinese, d.h. unwillkürliche Bewegungen mit gesteigerten Mitbewegungen (Chorea, Athetose, Ballismus und Dystonien);
2. dem Parkinsonsyndrom mit Akinese, verminderter Mitbewegung und Ruhetremor.

Die Pathophysiologie der extrapyramidalen Bewegungsstörungen ist noch weitgehend ungeklärt, da die Läsionen beim Menschen nie scharf umschrieben sind (25, 36).

c) spastische Parese (8, 11, 25, 27)

Die spastische Parese ist die am häufigsten anzutreffende klinische Erscheinungsform der IZP. GÖB sah sie in über 50% der zerebralen Schädigungen. In den von TÖNNIS und KRENKEL zusammengestellten Literaturangaben nimmt die spastische Lähmung unter 6784 Fällen einer IZP einen Anteil von ca. 75% ein (25).

Ein charakteristisches klinisches Symptom der Spastik, die Kontraktur, ist in erster Linie auf einen Schaden im Bereich der Pyramidenbahn zurückzuführen. Nach GÖB treten entsprechend ihrer Häufigkeit folgende klinische Formen auf (11):

1/3 Diplegiker,
1/3 Tetraplegiker,
1/6 Hemiplegiker,
der Rest Monoplegiker.

Beim Diplegiker sind die Beine stärker als die Arme betroffen, während bei der Tetraplegie eine Parese aller vier Gliedmaßen anzutreffen ist. Hemiplegiker leiden meist unter der Spastizität einer Körperseite, wobei die Betonung im allgemeinen auf der oberen Extremität liegt. Selten sind Monoplegien mit ihren brachiofascialen Lähmungen (11, 25).

d) Mischformen

Trotz vieler Versuche, das Krankheitsbild der infantilen Zerebralparese in Schemata einzuordnen, bieten sich durch die naturgemäß häufig auftretenden Mischformen der pyramidalen und extrapyramidalen Formenkreise in jedem Einzelfall diagnostische Schwierigkeiten. Neben den geschilderten Krankheitssymptomen des motorischen Systems kann jedes Krankheitsbild noch durch Störungen der Intelligenz, der Sprache und des Hör- und Sehvermögens erschwert werden. Eine weitere Komplikation bedeuten die in mehreren Fällen auftretenden Anfallsleiden (11, 25).

Die in ca. 50% anzutreffende Intelligenzstörung, die von mäßigen Einbußen des Intelligenzquotienten bei der hyperkinetischen Verhaltensstörung (Strauß-Syndrom) bis zur Debilität (I Q 0,45 - 0,90) und Idiotie (I Q unter 0,50) reicht (7), stellt für die Therapie und die persönliche Entwicklung des betroffenen Patienten ein schwerwiegendes Problem dar (25).

e) gemeinsame klinische Symptome

Trotz der Seltenheit von Fällen mit zeitlich genau definierbarer Schädigung kann heute als gesichert angesehen werden, daß sich die Folgen der geschilderten Hirnschäden durch folgende gemeinsame Symptome auszeichnen (7):

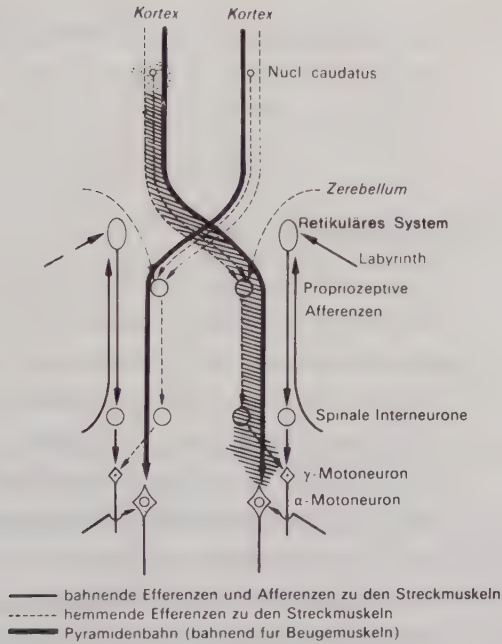
1. die kortikale Bahnung und Hemmung des peripheren Reflexverhaltens ist mangelhaft (25, 36).
2. Es kommt zu einer Aktivierung der Gammaneurone und dadurch zu einer sekundären Tonussteigerung (8, 25, 36) der Muskulatur.
3. Normale Primitivreflexe der ersten Säuglingszeit bleiben langfristig bestehen, wie etwa der tonische symmetrische Halsreflex, der Galantreflex, der Moro-reflex, der Schreitreflex (23, 25, 27, 35).
4. Es lassen sich pathologische Reflexmechanismen (siehe später) etwa in Form von regelmäßig auslösbaren Massenbewegungen hervorrufen (25, 36).

4. Neurophysiologie der Spastik (11, 12, 18, 21, 23, 35, 36, 39)

a) Neurophysiologie und Gamma-System

Durch die Arbeiten von GRANIT, ELDRED und LEKSKELL wurden die Zusammenhänge zwischen Muskelkontraktion und Gamma-System erstmals erkannt (12). Die Gammafasern entspringen kleinen motorischen Zellen des Vorderhorns. Ihre Efferenz wird durch zentrale und periphere Antriebe unterhalten und wirkt stimulierend auf die Muskelspindel, den Dehnungsrezeptor des Skelettmuskels (36). Die intrafusalen hochspezialisierten Muskelfasern der Spindel fungieren als Sinnesorgan des Skelettmuskels (36, 39); den extrafusalen Fasern parallelgeschaltet, vermögen sie keine Arbeit zu leisten. Bei Kontraktion der Arbeitsmuskulatur werden die Muskelspindeln verkürzt, bei Dehnung des Muskels verlängern sie sich. Die Dehnung ist für sie der adäquate Reiz und ihre jeweilige Länge dient als Regelgröße für die extrafusalen Fasern (12, 39).

Die Gamma-Impulse wirken über die Justierung der Muskelspindeln bahnend und hemmend für die Funktionen der Alpha-Motoneurone (12, 39). Wenn die an den extrafusalen Muskelfibrillen angreifenden Alpha-Impulse den eingestellten Verkürzungsgrad erreicht haben, sistieren die propriozeptiven Gamma-Impulse und damit auch die Bahnung für die Alpha-Efferenzen (39).



Spastische Parese bei Blutung in die Capsula interna

Die Schädigung der Pyramidenbahn und der benachbarten Fasern des kortikalen extrapyramidalen Hemmsystems führt zum Überwiegen der bahnenden Impulse zu den spinalen Zwischenneuronen (39)

Beim Spastiker ist dieser Regelkreis gestört; durch den Fortfall zentraler Hemmungsimpulse auf die Vorderhornsynapsen überwiegen zentrale Gamma-Impulse (11, 12, 25, 36, 39). Die durch enthemmte Gamma-Efferenzen veränderte "Führungsgröße", die Spindellänge, beachtet die befohlenen Proportionen der Gleichschaltung zwischen der Verkürzung intra- und extrafusaler Fasern nicht mehr, sondern feuert trotz erreichtem "Sollwert" weiter und arbeitet damit weiterhin bahnend und stimulierend für die Alpha-Motoneu-

rone (12, 39). Dadurch "überdauert" die Innervation das gewollte Maß, und zwar umso länger, je stärker der Fühler des Regelkreises, die Spindel, durch Ausfall zentraler Hemmungsimpulse verstellt ist (39).

b) Überdauerungseffekt

Dieses Phänomen des Überdauerns wird als Überdauerungseffekt bezeichnet (39) und stellt im klinischen Bereich einen ausreichend genauen Maßstab für die quantitative Ausprägung der Spastik dar(39). Entsprechend dem beschriebenen Regelkreis erwartet man beim Gesunden diese Erscheinung nicht (39). Wie Untersuchungen von HOFFMANN feststellen, scheint jedoch im Gegensatz zu Aussagen von STEINBRECHER ein Überdauerungseffekt (ca. 500 msec) auch hier feststellbar. Er muß wohl als ein Nachschwingen im Sinne eines "Rebound-Effekts" verstanden werden (15). Unter myotonolytisch wirksamen Drogen verändert sich der Überdauerungseffekt (39). Er wird daher zur elektromyographischen Prüfung myotonolytischer Substanzen als quantitativ gut verwertbarer Parameter empfohlen (15, 39). Die Spanne des Überdauerns, die Überdauerungszeit, läßt sich ab dem Aussetzen der Muskelkontraktionspotentiale bis zum Erreichen einer isoelektrischen Kurve bestimmen (15, 39).



Die Überdauerungszeit

Pat.Nr.VII S.,S. ♀ Diplegie 7 J.,m. quadriceps, GAMAQUIL

Beim Spastiker ist durch die Interferenz der beim Überdauerungseffekt auftretenden Potentiale mit gelegentlich

einsetzenden Pseudospontanpotentialen (siehe später) die Spanne der Überdauerungszeit nicht immer einfach festzulegen.

c) Reflexablauf beim Spastiker

"Reflexe sind unwillkürliche und weitgehend stereotype Reaktionen auf einen äußeren oder inneren Reiz" (36).

Wir kennen zwei Reflexarten (18):

1. Den Eigenreflex, der durch propriozeptive Reize ausgelöst wird;
2. den Fremdreflex, der auf exterozeptive Reize anspricht.

Der Eigenreflex kann einen tonischen oder phasischen Reflexablauf einschließen (18, 21). Er ist ein der Schwerkraft entgegenwirkender Reflex (36) und wird durch Dehnung der Muskelspindel ausgelöst, deren Impulse monosynaptisch die Alpha-Motoneurone aktivieren, während gleichzeitig der antagonistische Muskel gehemmt wird (Reflexzeit ca. 0,6 msec) (18).

Beim Fremdreflex unterscheiden wir Haut- und Schleimhautreflexe. Sie dienen der "Flucht" vor schädlichen Reizen und werden durch schmerzhaft empfundene Reize der Haut und tiefen Organrezeptoren ausgelöst; dadurch werden mehrere Muskeln polysynaptisch erregt, wobei die Alpha- und Gamma-Efferenzen gleichsinnig verändert werden (18). In der Regel aktivieren exterozeptive Erregungen die Motoneurone der Beuger, während sie die ipsilateralen Strecker hemmen (Reflexzeit $5 \times 0,6 \text{ msec} = 3,0 \text{ msec}$) (18, 21, 36).

Beim Spastiker wird durch den Ausfall der zentralinhibitorischen Systeme und das Überwiegen des bahnenden Gamma-Systems die Reizschwelle gesenkt, dies äußert sich in

einer stärker ausgeprägten und schnelleren Reflexantwort (39). Dieses "unterschwellige" Verhalten erklärt das Auftreten sogenannter Pseudospontanpotentiale, die keine Spontanentladungen im eigentlichen Sinn darstellen, sondern ein Zeichen sind für die "Unfähigkeit des Spastikers", unwillkürliche Muskelentspannung mit Inaktivität herzustellen (39). Schon die normale Grundaktivität summationsfähiger Hautrezeptoren kann bereits über die Gamma-Motoneurone auslösend wirken. Die Dehnungsreflexerregbarkeit ist so groß, daß erst eine relativ hohe Spannung im Muskel erzeugt werden muß, bis hemmende Impulse aus den Golgi-Sehnenrezeptoren (autogene Hemmung, GRANIT) überwiegen und die Kontraktur schlagartig zur Lösung bringen (Taschenmes-serphänomen, SHERRINGTON) (12, 18, 25).

Der auf Hautreizung ansprechende Fluchtreflex eignet sich für die experimentelle Prüfung besonders gut, weil der Kontraktionsablauf keine aktive Mitarbeit der Versuchsperson voraussetzt und durch genau definierbare elektrische Reize auslösbar ist. Stärke und Umfang der Reflexantwort nehmen mit der Reizintensität bis zu einem maximalen Wert zu (18); beim Fremdreflex äußert sich dies in einer tetanischen Kontraktion des Muskels (18). Durch die sich beim Reflextest in der Peripherie manifestierenden Erscheinungen können Schlüsse auf eine mögliche zentrale Innervationsstörung gezogen werden (36). Für die Früherkennung einer kindlichen Hirnschädigung beim Säugling oder Kleinkind sind deshalb die Reflexteste wichtige Diagnostika (25). Hyperexzitabilität (7), träge Reflexe oder Klagen der Mutter über Saug- und Schluckstörungen ihres Säuglings können bereits erste Hinweise geben (7, 25, 27). Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde der Reflextest als diagnostisches Hilfsmittel benutzt.

II. Elektromyogramm (EMG)

1. Grundlagen und Möglichkeiten des EMG

THIEBAUT nannte das EMG einen quantitativen Faktor von hohem Rang bei der Erkennung von neurologisch oder muskulär bedingten Krankheitsbildern (34). Mit einem Elektromyographen registriert man im allgemeinen extrazellulär die durch Depolarisation der Muskelmembran entstehenden Potentiale, wie sie im Normalfall bei jeder Willküraktion, bei bestimmten pathologischen Veränderungen auch spontan auftreten (34, 39).

Die registrierten Potentialdifferenzen können auf einem Kathodenszillographen sichtbar gemacht und durch einen Lautsprecher akustisch übertragen werden. Über ein Zusatzgerät ist die Dokumentation der registrierten Potentiale auf einen mit regulierbarer Geschwindigkeit ablaufenden Film möglich und für die spätere Auswertung verfügbar.

2. Elektroden

Für die Ableitung bieten sich zwei Elektrodentypen an:

a) Nadelelektroden

Die Nadelelektroden werden in den betreffenden Muskel eingestochen und erfassen nur wenige motorische Einheiten (39); sie eignen sich zur Beurteilung von Einzelpotentialen und zur Differentialdiagnostik (41, 42).

b) Oberflächenelektroden

Oberflächenelektroden werden an der Hautoberfläche festhaftend angebracht und vermögen eine Summe von Potentialen aufzunehmen (3, 39). Sie können nicht zur Beurteilung von Einzelpotentialen benutzt werden, eignen sich jedoch zur Bestimmung der Gesamtaktivität größerer Mus-

kelareale und für die Analyse des Wechselspiels antagonistischer Muskeln (39). Dem Nachteil der mangelnden Differenzierungsmöglichkeiten steht die schmerzfreie Applikation gegenüber (15, 41, 42). In Untersuchungen von HOFFMANN über den Überdauerungseffekt fand sich ein signifikant höherer Wert für die Überdauerungszeit bei Nadelelektroden gegenüber Oberflächenelektroden (15). Für die quantitative Erfassung des Überdauerungseffekts, der keine auf einen Muskel beschränkte Erscheinung ist, sondern ein multimuskuläres Phänomen darstellt, sind die Oberflächenelektroden deshalb besser geeignet als Nadelelektroden (15, 28, 39).

c) Auswertbare Parameter bei der Verwendung von Oberflächenelektroden (3, 28, 39)

Bei den registrierten Potentialen mit Oberflächenelektroden handelt es sich fast ausschließlich um Interferenzbilder (39), da sich naturgemäß verschiedene Potentiale überlagern.

Es bieten sich daher für die Auswertung folgende Parameter an:

Die schon bei der Neurophysiologie des Gamma-Systems besprochenen

Pseudospontanpotentiale

und der

Überdauerungseffekt.

Die

Amplitude und Frequenz

der Interferenzmuster sind vom Aspekt her ebenfalls ein diagnostisches Mittel zur Beurteilung der Aktivität, haben jedoch für die quantitative Auswertung und Einschätzung der Spastik einen zweifelhaften Wert (BUCHTHAL) (3).

III. Pharmakologie der Myotonolytika

1. Definition

"Der Muskeltonus ist ein Integrationsphänomen des Lebendigen schlechthin" (2). BIRKMAYER vergleicht ihn mit dem Grundumsatz; das Bemühen der medikamentösen Therapie ist es, diesen bei der IZP erhöhten "Grundumsatz" zu dämpfen. Dies ist über
peripher wirksame Muskelrelaxantien
und über
zentral wirkende Muskelrelaxantien
möglich (20, 25).

2. Peripher wirksame Substanzen

Die peripher wirkenden Substanzen greifen an der motorischen Endplatte an und dienen in erster Linie als Adjuvans bei der Narkose, weiterhin sind sie hilfreich bei der Elektroschockbehandlung, bei Strychninvergiftung und Tetanus. Ihre Anwendung erfolgt in der Klinik (2, 20).

3. Zentral wirkende Substanzen

Zentral wirkende Muskelrelaxantien lassen sich auch bei der ambulanten Therapie einsetzen. Eine Reihe dieser Stoffe dienen als Tranquilizer bei affektiv-emotionalen und psychovegetativen Störungen (10). Ihnen allen ist jedoch gemeinsam, daß sie den Tonus der Skelettmuskulatur durch Beeinflussung zentraler und spinaler Reflexmechanismen herabsetzen (2, 10, 20). In der Mehrzahl haben sie eine selektive Wirkung auf die Schaltneuronen des Rückenmarks und hemmen die polysynaptische Reflexausbreitung (2, 10, 20, 40, 43), während monosynaptische Reflexe bis auf wenige Ausnahmen erhalten bleiben (2). Darüber

hinaus werden auch die Funktionen des Hirnstamms, des Thalamus und der Basalganglien gedämpft (2, 10). Diese Wirkung ist für die unterschiedlichen sedativen Effekte verantwortlich. Neben der zentralen Beeinflussung verfügen einige Substanzen auch über geringe anticholinergische Wirkungen (2). In Tierversuchen gefundene minimale analgetische und antiphlogistische Effekte haben in der Humanpharmakologie keine wesentliche Bedeutung (2).

Dieses Wirkungsspektrum der zentral angreifenden Myotonolytika empfiehlt sie für eine längerdauernde ambulante Behandlung der Spastik (2, 39). Es besteht jedoch eine gewisse Problematik bei der Dosierung, da die gesteigerte Reflexerregbarkeit gehemmt, aber auch gleichzeitig eine Muskelschwäche und Sedierung vermieden werden soll (11). In der Praxis ist es deshalb nahezu unmöglich, einen optimalen und dazu noch individuell sehr variablen Dosisbereich für die Mehrzahl dieser oral applizierbaren Präparate zu finden (2).

Die Nebenwirkungen sind relativ mild und verschwinden meist sofort nach Absetzung oder Reduzierung der Dosis (2). Bei Kindern unter 6 Jahren und Patienten mit Leberschäden ist eine Behandlung mit den oral wirksamen Myopharmaka jedoch nicht angezeigt (2).

4. Pharmakologie der Prüfpräparate

- a) GAMAQUIL, Fa. Siegfried, Zofingen (2, 3, 13, 40, 43)

Das Phenprobamat (3-Phenyl-1-propanol-carbamat) ist ein Propandiolderivat und gehört damit zu den antikonvulsiven Stoffen, wie auch das aus dieser Gruppe stammende Meprobamat. Durch seine Carbaminsäuregruppe besteht eine Verwandtschaft zu den Säureamiden, die zu den Schlafmitteln rechnen (2). Eigenschaften der Propandiolvergruppe

stehen aber im Vordergrund.

b) Versuchspräparat Ro 5-3350

Fa. Hoffmann La Roche, Grenzach, Baden (2, 20, 22)

Hierbei handelt es sich um ein Benzodiazepinderivat, dessen chemische Struktur von der Fa. La Roche nicht angegeben wurde. Zu dieser Gruppe rechnen z.B. Diazepam und Chlordiazepoxid.

Beide Präparate zeigten in Tierversuchen starke muskelrelaxierende, antikonvulsive und beruhigende Wirkungen (10, 22, 40, 43). Dem schon länger bekannten GAMAQUIL wird von GARRET et al. eine signifikante periphere Wirkung zugesprochen.

5. Pharmakotherapie im Kindesalter (14, 19, 48)

Neuere Erkenntnisse über Aufnahme und Verteilung von Medikamenten im kindlichen Organismus sowie Zwischenfälle bei der Verabreichung von Arzneimitteln haben deutlich gemacht, daß die Pharmakologie des Erwachsenen nicht auf das Kind übertragbar ist, sondern eine eigene Pharmakologie erarbeitet werden muß, die auf die besonderen Stoffwechselbedingungen in den einzelnen Lebensperioden eingeht (48). Bei der Dosierung im Kindesalter kommen folgende Kriterien in Betracht (48):

1. eine Dosierung in Relation zur Erwachsenenendosis
2. eine Dosierung nach dem Alter
3. eine Dosierung nach der Empirie
4. eine Dosierung nach dem Körpergewicht
5. eine Dosierung nach der Oberfläche.

Bei zentral wirkenden Substanzen ist eine Dosierung nach Körperoberfläche und Gewicht nicht praktikabel, weil sich mit zunehmendem Alter das Verhältnis zwischen Hirngewicht und Kör-

pergewicht erheblich verändert (2, 8, 38). Deshalb bleiben nur die ersten drei Kriterien als Richtlinien für die Dosierung übrig.

Zur Dosisberechnung eignen sich bei diesen Präparaten die "Augsbergersche-Alter-Prozent-Regel", die mit dem Alter des Kindes und Prozenten der Erwachsenenendosis arbeitet und nicht auf Säuglinge anwendbar ist (48).

Dosis (in %) = 4 x Alter (in Lebensjahren)
+ 20 % der Erwachsenenendosis (48).

C Eigene Untersuchungen

I. Aufgabe

Ziel der experimentellen Untersuchung war es, durch die elektromyographische Prüfung zweier myotonolytisch wirksamer Substanzen (GAMAQUIL, Versuchspräparat Ro 5-3350) folgendes zu ermitteln:

1. die "dämpfende" Wirkung der Pharmaka auf das Gamma-System bei zerebralgeschädigten Kindern
und
2. die Wertigkeit des Überdauerungseffekts für die quantitative Erfassung der Muskelrelaxierung gegenüber anderen möglichen Parametern abzugrenzen.

II. Versuchspersonen

Die Versuchspersonen zählten alle zur selben Altersstufe (Schulalter). Sie waren 7 - 10 Jahre alt und zeigten ausnahmslos das klinische Bild der infantilen Zerebralparese, wobei spastische Symptome im Vordergrund standen. Es wurden Kinder ausgewählt, die auf Grund ihrer persönlichen Struktur und durchschnittlichen Intelligenz zu einer Mitarbeit in der Lage schienen. Andererseits sollten sie auch eine Fächerung der verschiedensten Symptome aufweisen.

Zur Untersuchung wurden

- 4 Tetraplegiker,
- 3 Diplegiker und
- 3 Hemiplegiker

herangezogen.

Darunter befanden sich eine Tetraplegie mit Athetose und Anfallsbereitschaft und ein Hemiplegiker mit Anfallsbereitschaft.

III. Methodik

1. Reizgerät

Zur Auslösung des Fluchtreflexes wurde die Stimulator Einheit, Typ 14 E 10 der Firma Disa Elektronik A/S - Herlev - Dänemark (5), verwendet, die bei einer Leistungsaufnahme von 15 Watt genau definierbare Reize lieferte, die sich nach Spannung (Volt) und Dauer (msec) modulieren ließen. Die Rechteckimpulse wurden von Hand ausgelöst, ihre Wirkungsdauer betrug bei allen Versuchen 0,2 msec. Die Spannungen bewegten sich zwischen 150 und 500 Volt entsprechend der individuellen Sensibilität und Ansprechbarkeit. Inwieweit dabei unterschiedliche Hautwiderstände und Hautfeuchtigkeit (44) verantwortlich waren, konnte nicht festgestellt werden.

Die bipolare Reizelektrode wurde zwischen den ossa metacarpale I und II fixiert, nach Säuberung der Haut mit Benzin und Alkohol und Benetzung mit Elektrodenpaste. Ferner wurde das Reizgerät gegenüber dem Patienten geerdet (9, 16, 45).

2. Elektromyograph und Zusatzgerät

Die ausgelösten Potentiale wurden über bipolare Silberelektroden abgeleitet. Diese wurden nach Rasur, sorgfältiger Säuberung und Benetzung mit Elektrodenpaste auf den geeigneten Hautstellen angebracht. Die Registrierung erfolgte durch den "Elektromyograph nach EIFF" der Fa. Stephan - Elektrophysik, Bad Godesberg; über das photographische Zusatzgerät "Recordine" derselben Firma wurden die Potentiale auf einen mit 50 mm/sec ablaufenden Film übertragen.

3. Durchführung der Messungen

a) Allgemeiner Ablauf

Die Untersuchungen wurden in einem Raum durchgeführt, der durch im Mauerwerk eingelassene Gitter den Anforderungen eines Faraday'schen Käfigs weitgehend entsprach. Es herrschten immer annähernd gleiche klimatische Bedingungen bei einer Raumtemperatur von 18 - 20°C. Die Patienten waren auf dem Untersuchungstisch so gelagert, daß eine weitgehende Entspannung gewährleistet war. Um eine ausgeglichene psychische Ausgangslage zu erreichen, wurde zu Beginn des Experiments durch Aufklärung über die erforderlichen Maßnahmen versucht, ein gegenseitiges Vertrauensverhältnis zwischen Versuchsperson und Untersucher herzustellen.

Pro Versuchsperson fanden jeweils drei Sitzungen statt. In der ersten Sitzung wurde die Überdauerungszeit ohne Myopharmaka ermittelt, um einen Ausgangswert für die Berechnung der Pharmakawirkung in den nächsten beiden Sitzungen zu erhalten. Die medikamentös erreichte Verkürzung der Überdauerungszeit ($\frac{\Delta}{\text{Pharmakawirkung}}$) wurde in Prozent bezogen auf den Ausgangswert errechnet, da nicht eine Beurteilung eines Einzelfalles zur Diskussion stand, sondern eine Gesamtbeurteilung von Interesse war.

Die Potentiale wurden im Wechsel von zwei Muskeln abgeleitet:

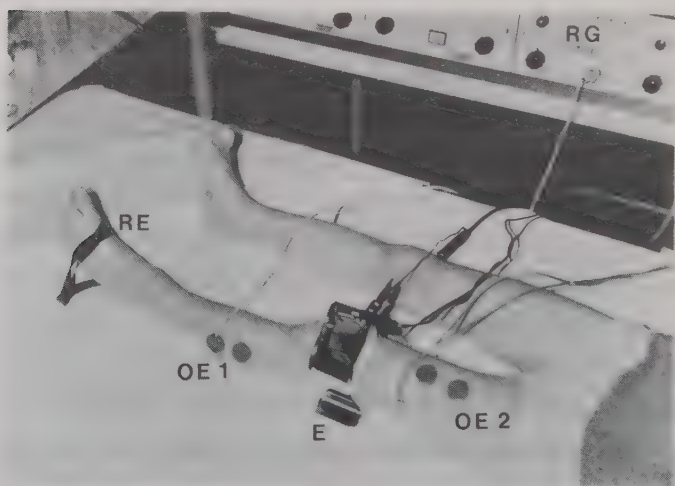
dem musculus tibialis anterior
und
dem musculus quadriceps.

Der musculus tibialis anterior ist der stärkste Dorsalflexor des Menschen (37), aus seiner Lähmung resultiert bei der

spastischen Parese die typische Spitzfußstellung.

Der musculus quadriceps ist der mächtigste Muskel des menschlichen Körpers (37). Seine Hauptaufgabe besteht in der Streckung des Kniegelenks. Gegenüber dem musculus tibialis anterior hat er mehr tonische Funktionen. Der ausgeprägte phasische Charakter des tibialis anterior äußert sich elektromyographisch hauptsächlich in höhergespannten Amplituden (28).

Pro Muskel und Sitzung gelangten zehn Meßwerte zur Auswertung. Das entspricht einer Gesamtzahl von 600 Meßwerten bei allen Patienten. Um diese Zahl verwertbarer Ergebnisse zu erhalten, mußten jedoch weit mehr Messungen vorgenommen werden.



VERSUCHSANORDNUNG

E-Erdung, OE 1-Oberflächenelektrode am m. tibialis anterior, OE 2-Oberflächenelektrode am m. quadriceps, RE-Reizelektrode, RG-Reizgerät

b) Ablauf einer Einzelmessung

Der Messung ging in der ersten Sitzung die Ermittlung der individuell niedersten Reizspannung voraus (29), bei der auf dem Monitor noch ein gut verwertbarer Reizerfolg in Form eines tetanischen Reflexpotentials erkennbar war. Dieser Spannungswert ließ sich in den folgenden Sitzungen einwandfrei weiterverwerten. Zu Beginn jeder Reizung mußte eine weitgehende nervale und muskuläre Inaktivität der Versuchsperson erreicht werden, die sich im EMG in Form einer isoelektrischen Kurve äußert. Dies war auch teilweise nach Verabreichung eines Pharmakons trotz aller Bemühungen nicht immer möglich.

Je nach Patient gab es hier zeitliche Unterschiede. Im allgemeinen betrug das Intervall zwischen zwei Reizen jedoch zwischen 2 - 3 Minuten. Ließ sich eine längere "elektrische Ruhepause" erkennen, dann wurde der Reiz ausgelöst.

4. Dosierung der verwendeten Pharmaka

a) Berechnung des Dosisanteils

Die Dosierung der verwendeten Pharmaka wurde nach der Augsbergerschen Regel (siehe oben) (48) errechnet. Bei einem Durchschnittsalter von ca. 8 Jahren und einer durchschnittlichen Schwankungsbreite von ca. ± 1 Jahr ergab sich der Anteil der Erwachsenenendosis:

$$(4 \times 8) \% + 20 \% = 52\%$$

bei einer Schwankungsbreite von $\pm 4\%$. Dementsprechend wurde von der halben Erwachsenenendosis ausgegangen.

b) GAMAQUIL

Für GAMAQUIL wurde eine Erwachsenenendosis von 2400 mg/die als Basis zugrunde gelegt. Damit ergab sich eine Tagesdosis von 1200 mg. Diese Dosierung wurde auch von anderen Autoren im Schulalter angewandt (43). Die Versuchspersonen vertrugen diese Dosis ohne wesentliche Nebenwirkungen; bei probeweiser höherer Dosierung traten allerdings teilweise unerwünschte sedative Begleiterscheinungen auf.

c) Versuchspräparat Ro 5-3350

Für das Versuchspräparat Ro 5-3350 lag bezüglich der Erwachsenenendosis keine eindeutige Empfehlung vor. Der ersten Annahme einer Erwachsenenendosis von 18 mg/die entsprach einer Kinderdosis von 9 mg/die. Trotz der empfohlenen einschleichenden Therapie, die erst im zweiten Teil der Behandlung auf 9 mg/die gesteigert wurde, kam es zu starken Somnolenzerscheinungen, die eine Reduzierung auf 4,5 mg/die notwendig machten. Hierauf wurde das Medikament gut vertragen. Als Nebenwirkung traten leicht euphorische Symptome auf, die jedoch eher fördernd für die Zusammenarbeit mit den Patienten waren. Der Dosierungsfehler bei dem Versuchspräparat der Firma La Roche unterstreicht die Bedeutung der Empirie (48) bei der Applikation eines Pharmakons.

d) Dosierungsschema

Die Verabreichung der Präparate vor der elektromyographischen Testung erfolgte dann nach folgendem Schema:

	<u>GAMAQUIL</u>	<u>Ro 5-3350</u>
1. Tag	3 x 400 mg	3 x 1,5 mg
2. Tag	3 x 400 mg	3 x 1,5 mg
3. Tag	2 x 400 mg	2 x 1,5 mg

Nach der Mittagspause begann um ca. 14.30 Uhr die elektromyographische Untersuchung.

IV. Statistische Abklärung der Ergebnisse (1, 4, 47)

Die Messungen der Überdauerungszeit ergaben quantitative und qualitative Ergebnisse. Zur Beurteilung ihrer Wertigkeit wurden sie hinsichtlich ihrer Fehlerbreite und Signifikanz untersucht.

1. Varianzanalyse

Für die Bewertung der Streuung der Einzelwerte eignete sich die Varianzanalyse nach folgender Formel (1):

$$S^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

S^2 symbolisiert die Varianz der Verteilung; ihre positive Quadratwurzel ergibt die Standardabweichung oder Streuung S (S.D.). Die Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{x}$ heißt Standardfehler $S_{\bar{x}}$ (S.E.M.) und wird wie folgt errechnet (1, 4):

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung. Je kleiner sie ist, umso steiler, je größer sie ist, umso flacher ist der Kurvenverlauf der Verteilung (4). Dieses Maß für die Streuung um den Mittelwert $\bar{x}$ gibt der Standardfehler. Die Um-

rechnung des Standardfehlers in % vom Mittelwert (S.E.M. in %) soll die Relationen verdeutlichen.

2. Signifikanzanalyse

Der Signifikanztest diene der statistischen Sicherung der Medikamentenwirkung. Der signifikante Unterschied zwischen den Überdauerungszeiten ohne Pharmaka- und mit Pharmakawirkung sollte festgestellt und belegt werden. Da komplementäre quantitative Meßgruppen vorlagen, bot sich der STUDENT-t-Test für gepaarte Meßdaten an.

Die t-Werte wurden nach der Formel (1):

$$t = \frac{\Delta}{\sqrt{\frac{(\Delta - \Delta)^2}{n(n-1)}}}$$

errechnet.

Der t-Test wurde mit Differenzwerten durchgeführt. Bei jeweils gleichem Freiheitsgrad bedeutete ein t von 3,25 bereits eine Signifikanz von über 99,5%. Für eine Pharmakawirkung mit diesem t-Wert bedeutet dies, daß die Wahrscheinlichkeit, nur durch Zufall solch ein Ergebnis zu erhalten, unter 0,5% (= $p < 0,5\%$) liegt. (5, 47). Ein Wert unter 1% darf als "signifikant" bezeichnet werden (47).

V. Ergebnisse

Aus rechnerischen Gründen sind die Werte in den Tabellen bis auf zwei Kommastellen verzeichnet. Für die Diskussion werden sie jedoch entsprechend ihrem Aussagewert auf- und abgerundet. Dies gilt auch für die im Anhang aufgeführten Daten.

Die Filmablesegenauigkeit betrug

$$\text{ca. } \pm 1/2 \text{ mm } \hat{=} \pm 10 \text{ msec.}$$

1. Gesamtwerte

a) Überdauerungszeit ohne Pharmaka

Die Messungen bei 10 Versuchspersonen ergaben eine durchschnittliche Überdauerungszeit (ÜZ) ohne Pharmaka:

von 2400 msec für den musculus tibialis anterior
und 2840 msec für den musculus quadriceps.

Die Standardfehler (S.E.M.) lagen hier relativ hoch.

Tabelle 1:

Standardfehler ohne Pharmaka

	<u>musculus tibialis ant.</u>	<u>musculus quadriceps</u>
ÜZ	2389 msec	2840 msec
S.E.M.	171,40 msec	129,60 msec
	$\pm 7,20 \%$	$\pm 4,60 \%$

b) Pharmakawirkungen

Für GAMAQUIL ergab sich eine Gesamtwirkung von 30% bei einem Standardfehler von 1,0 % ($\pm 3,7\%$ bezogen auf 30%) und einem statistisch hochgesicherten Signifikanzwert $t = 18,4$.

Für Ro 5-3350 errechnete sich eine Gesamtwirkung von 65% bei einem Standardfehler von 2,3% ($\pm 3,5\%$ bezogen auf 65%) und einem statistisch hochgesicherten Signifikanzwert $t = 15,6$.

Das Präparat Ro 5-3350 war demnach gegenüber GAMAQUIL mehr als doppelt so wirksam. Dies kann auch durch einen Signifikanzwert $t = 22,94$ sicher belegt werden.

Tabelle 2a):

Gesamtwirkung der Pharmaka

	GAMAQUIL	Ro 5-3350
Wirkung in %	28,27%	64,30%
S.E.M.	1,03%	2,25%
	$\pm$ 3,66%	$\pm$ 3,50%
Signifikanz	t = 18,41	t = 15,63

Tabelle 2b):

Verhältnis der Pharmakawirkungen

GAMAQUIL

: Ro 5-3350

1 : 2,27

Signifikanz

t = 22,94

Die Ergebnisse der einzelnen Muskelgruppen, des musculus tibialis anterior und musculus quadriceps, gleichen praktisch dem Gesamtergebnis ohne wesentliche Abweichungen. Nur bei GAMAQUIL resultierte am musculus tibialis anterior ein erheblich höherer Standardfehler von 1,9% (bezogen auf das Ergebnis $\pm$ 6,7%)

Tabelle 3:

Pharmakawirkung an den einzelnen Muskeln

musculus tibialis anterior				musculus quadriceps			
<u>GAMAQUIL</u>		<u>Ro 5-3350</u>		<u>GAMAQUIL</u>		<u>Ro 5-3350</u>	
Wirkung							
in %	27,84%		65,28%		28,70%		63,31%
S.E.M.	1,87%		1,69%		1,07%		2,17%
$\hat{=}$	6,70%	$\hat{=}$	2,58%	$\hat{=}$	3,72%	$\hat{=}$	3,42%
Signifi-							
kanz	t = 12,34	t = 11,79		t = 16,33		t = 17,87	

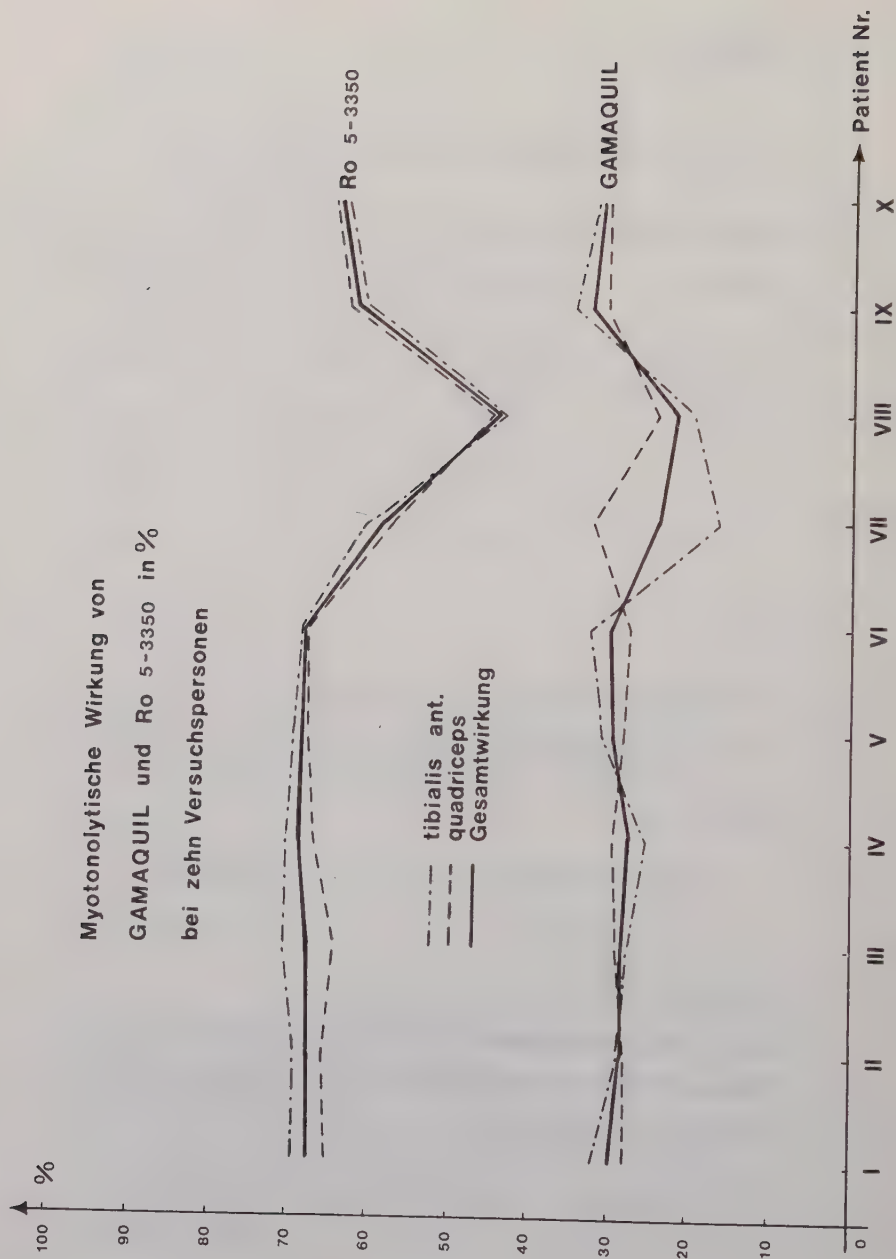
Die Ergebnisse wurden aus 60 Meßreihen mit jeweils 10 Meßwerten gewonnen. Der errechnete durchschnittliche Standardfehler dieser 60 Reihen stellt ein Maß für die Wertigkeit aller Ergebnisse dar:

durchschnittlicher S.E.M. aus 60 Meßreihen:

26,90 msec ($\hat{=}$ 1,58% bezogen auf $\bar{x}$).

c) Einzelwerte der Versuchspersonen

Die Werte der einzelnen Versuchspersonen können im Anhang eingesehen werden. Ein Diagramm soll schon hier die individuellen Schwankungen übersichtlich darstellen.



d) Kurvenbeispiele

Die in den verschiedenen Phasen des Experiments gewonnenen elektromyographischen Kurven des Patienten Nr. III (H., C. ♂) veranschaulichen die Wirkung der beiden Medikamente sehr eindrucksvoll. Es handelt sich hier um einen 10jährigen Tetraplegiker; die etwas unterschiedliche Schärfe und Qualität der Kurven ist durch die photographische Entwicklung bedingt, beeinträchtigt jedoch die Feststellung des Ergebnisses nicht.

m. tibialis anterior



ohne Pharmaka



Pharmakawirkung:
29 %

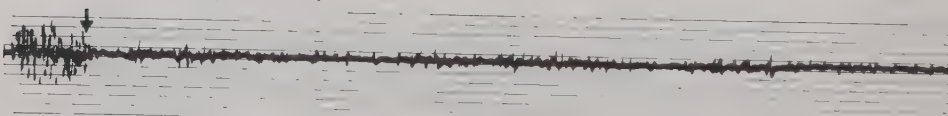
GAMAQUIL



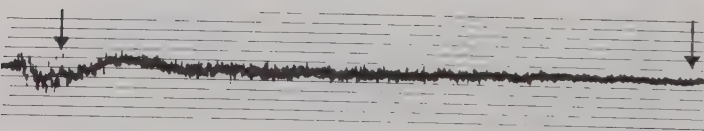
66 %

Ro - 5 - 3350

m. quadriceps

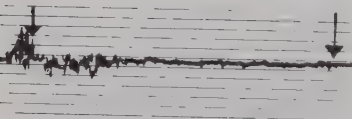


ohne Pharmaka



28 %

GAMAQUIL



65 %

Ro - 5 - 3350

e) Andere Parameter

Es wurde versucht, auch über andere Parameter die pharmakologische Wirkung quantitativ zu erfassen. Hier boten sich vor allem die beim Spastiker häufig auftretenden Pseudospontanpotentiale an. Es konnte zwar ein der Pharmakawirkung ungefähr entsprechender Rückgang dieser Potentiale gesehen werden; für eine exakte Auswertung war dieses Kriterium jedoch nicht verwertbar.

Noch schwieriger gestaltete sich die Auswertung nach Frequenz und Amplitude. Die Fehlerbreite lag hier ebenfalls viel zu hoch, es ergaben sich sogar teilweise widersprüchliche Werte. Zu einem nicht geringen Teil war dies wohl auch auf die Schwierigkeiten bei der Auswertung zurückzuführen.

2. Diskussion der Ergebnisse

a) Meßwerte und Fehlerquellen

Die durchschnittlichen Überdauerungszeiten des musculus tibialis anterior und musculus quadriceps (Differenz ca. 400 msec) bestätigen den unterschiedlichen Charakter dieser beiden Muskelgruppen und betonen die mehr tonische Funktion des musculus quadriceps. Die sehr hohen Standardfehler dieser beiden Werte (7,2% und 4,6%), verdeutlichen die eingangs geschilderte unterschiedlich ausgeprägte Symptomatik und Schwere der einzelnen Schädigungen. Im Anhang aufgeführte Einzelergebnisse zeigen, daß diese starken Schwankungen auch innerhalb einer klinischen Form der Spastik vorhanden sind (z.B. Diplegie). Der wesentlich kleinere mittlere Standardfehler (1,6%) aus insgesamt 60 Meßreihen sichert jedoch den statistischen Wert des gesamten Experiments und beweist damit auch, daß der hohe Standardfehler dieser Durchschnittswerte nicht auf Fehlerquellen in der Methodik oder der Apparatur zurückzuführen ist. Es ergab sich

daraus die Konsequenz, die Pharmakawirkung jeder einzelnen Versuchsperson prozentual in Relation zum Ausgangswert zu setzen, um dann erst eine Gesamtbeurteilung anzuschließen. Die Messungen ergaben damit für beide Pharmaka statistisch gesicherte Werte. Trotz der Verschiedenartigkeit der Schädigungen war durch das eingeschlagene Verfahren eine weitgehende Übereinstimmung in den Werten erkennbar, wenn auch bei zwei Patienten stärkere Abweichungen auftraten. Für diese Differenzen der Patienten VII und VIII muß wohl ein zu hoher Basiswert verantwortlich gemacht werden, da die beiden Muskelwerte nur geringfügig vom Mittelwert differieren (siehe Diagramm Ro 5-3350); bei Patient VII ist die große Abweichung vom Mittelwert (siehe GAMAQUIL) jedoch nicht nur so erklärbar, hier mögen teilweise auch apparative Fehlerquellen ausschlaggebend gewesen sein. Für den diskutierten hohen Ausgangswert kann die bei beiden Patienten im Versuchsprotokoll vermerkte "Überängstlichkeit" eine Erklärung sein, die gerade beim Spastiker zusätzliche Gamma-Efferenzen aktiviert. Klammert man die Werte dieser beiden Patienten bei der Gesamtwertung aus, dann erhält man für das Präparat Ro 5-3350 nahezu einen Durchschnittswert von 70%, während sich der Wert von 30% bei GAMAQUIL nicht wesentlich ändert.

Daraus kann man folgern, daß das Präparat Ro 5-3350 unter den gegebenen Versuchsbedingungen sehr gut myotonolytisch wirksam ist. Für GAMAQUIL war zwar auch eine mäßige Tonusminderung feststellbar, bei den Versuchspersonen wäre jedoch eine echte Wirkung erst über eine stärkere Dosis möglich, die aber von unerwünschten sedativen Nebeneffekten begleitet war. Beide Präparate zeigten bei der verwendeten Dosierung keine besonderen Nebeneffekte. Die nur leicht euphorische Wirkung von Ro 5-3350 stellt ein positives Moment für die Betreuung des oft

geistig retardierten Spastikers dar.

Die wesentlichsten Fehlerquellen sind nicht im apparativen Bereich, sondern in der Persönlichkeitsstruktur und im Krankheitsbild selbst begründet. Bereits bei kleinsten akustischen Störungen kam es zur Auslösung von überschießenden und unkontrollierbaren Muskelreaktionen; die Angst vor dem erwarteten elektrischen Reiz war oft ausschlaggebend. Soweit diese unerwünschten "Fehlreaktionen" im einzelnen erkennbar waren, wurden sie bei der Auswertung eliminiert. Geringfügige Tonussteigerungen durch unerwünschte Einflüsse sind jedoch nicht immer von "normalen" Erscheinungen zu differenzieren. Im übrigen gehören diese überschießenden Reaktionen auch mit zum Krankheitsbild.

Die ermittelten Werte ergaben eine eindeutige Wirkung der Pharmaka auf den Überdauerungseffekt und können damit hilfreiche Fingerzeige für die ambulante und klinische Therapie beim zerebral geschädigten Kind bieten, wenn auch nach klinischer Erfahrung die medikamentöse Behandlung nur eine unterstützende Maßnahme sein kann.

b) Wert des Überdauerungseffekts

Der Überdauerungseffekt bot sich als einziger Parameter für die quantitative Auswertung an. Der Versuch, über andere Kriterien einen Kontrollwert zu erhalten, mußte aufgegeben werden, da keine statistisch gesicherten Aussagen gemacht werden konnten. Dies ist auf die Verwendung von Oberflächen Elektroden zurückzuführen, die aufgrund ihrer außerhalb der Haut liegenden Position eine aktionsnahe Registrierung verhindern. Durch die in neuester Zeit angewandte Computerauswertung (6) ist möglicherweise eine exakte Planimetrierung der elektromyographischen Kurven zu erreichen. Die planimetrierte Fläche wäre dann neben dem Überdauerungseffekt ein weiterer Indikator für die Aktivität des Gamma-Systems.

D Zusammenfassung

Im Literaturteil wurde auf die besonderen Merkmale, die Pathogenese und die Neurophysiologie der infantilen Zerebralparese eingegangen. Dabei wurde der Ätiologie ein breiter Raum eingeräumt, da die nur symptomatisch wirksame Therapie gerade bei diesem Krankheitsbild die Prophylaxe als vordringlichste ärztliche Aufgabe fordert. Der die Schwangere betreuende Arzt und vor allem der Geburtshelfer tragen hierbei die größte Verantwortung. Weiter wurden die Möglichkeiten und die Grenzen der Elektromyographie in der Diagnostik und Differenzierung gegeneinander abgewogen. Probleme der Pharmakologie der Myotonolytika und ihrer Dosierung bei hirngeschädigten Kindern kamen zur Sprache.

In einer eigenen Untersuchung wurden an 10 Kindern mit einer spastischen Parese zwei vorwiegend zentral wirksame Pharmaka (GAMAQUIL und Ro 5-3350) auf ihre myotonolytischen Eigenschaften geprüft.

Die 7 - 10 Jahre alten Versuchspersonen zeigten klinische Formen der infantilen Zerebralparese wie Tetraplegie, Diplegie und Hemiplegie. Durch einen elektrisch genau definierten Reiz wurde bei den Kindern ein Fluchtreflex ausgelöst. Die elektromyographische Registrierung der Potentiale erfolgte über Oberflächen Elektroden vom musculus tibialis anterior und musculus quadriceps. Gegenüber anderen Parametern erwies sich der Überdauerungseffekt als einzig quantitativ verwertbares Kriterium zur Bestimmung der myotonolytischen Wirkung. Der Überdauerungseffekt ist beim Spastiker besonders stark ausgeprägt und stellt ein für klinische Belange quantitativ verwertbares Maß für den Grad der Spastik und die Aktivität des Gamma-Systems dar. Die gewonnenen Werte erfuhren eine statistische Abklärung. Statistisch gesichert ergab sich dabei für GAMAQUIL im Gesamtergebnis eine "dämpfende" Wirkung von 30%, für das Präparat Ro 5-3350 lag der Wert bei 65%. Ro 5-3350 scheint sich für die medikamentöse Therapie des Spastik besonders gut zu eignen; es verfügt neben seiner myotonolytischen Wirkung möglicher-

weise auch über eine leicht euphorisierende Komponente.

Die endgültige Beurteilung der Präparate für die vorliegende therapeutische Indikation ist jedoch einer weiteren klinischen Prüfung vorbehalten.

E Anhang

I. Meßwerte der Versuchspersonen

1. Zeichenerklärung

10 Patienten (I - X) wurden in 3 experimentellen Phasen (A, B, C) an 2 Muskeln, dem musculus tibialis anterior (1) und musculus quadriceps (2) experimentell untersucht. Während in Phase A kein Pharmakon verabreicht worden war, wurden den Patienten in Phase B GAMAQUIL und in Phase C Ro 5-3350 appliziert. 10 Meßwerte (x) wurden pro Muskel und Phase ausgewertet. Die Durchschnittswerte ($\bar{x}$) ergaben sich als A1, A2, B1, B2, C1 oder C2.

Insgesamt wurden $10 \times 3 \times 2 \times 10 = 600$ Meßwerte zur Berechnung herangezogen. Die Berechnung erfolgte mit einem elektronischen Tischrechner und Schnelldrucker (OLIVETTI, LOGOS 250), der alle 4 Grundrechenarten zuließ (30). Die Wurzeln wurden über eine Hilfstafel mittels Binominalkoeffizienten gezogen (4).

ÜZ = Überdauerungszeit

S.E.M. = Standardfehler

z.B.:

Bl % = Wirkung von GAMAQUIL in % beim
musculus tibialis anterior

B % = Gesamtwirkung von GAMAQUIL in %.

2. Daten der Patienten

Patient I B., R. ♀ Tetraplegie 9 Jahre
 linksseitig nephrektomiert
 Reizstärke: 180 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	2115	37,15	1,76
A2	2332	28,12	1,20
B1	1438	13,06	0,90
B2	1696	11,94	0,71
C1	647	13,72	2,12
C2	812	8,41	1,04

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

18,73 msec $\pm$ 1,21 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	32,00	
B2 %	27,27	B % 29,64
C1 %	69,40	C % 67,29
C2 %	65,18	

Patient II F., C. ♀ Tetraplegie und Athetose, anfallsbereit 7 Jahre

Reizstärke: 300 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	2851	21,78	0,77
A2	3165	32,86	1,04
B1	2022	27,37	1,35
B2	2357	22,80	0,97
C1	874	12,67	1,45
C2	1079	32,16	2,98

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

24,94 msec $\hat{=}$ 1,42 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	29,07	
B2 %	28,34	B % 28,71
C1 %	69,34	C % 67,63
C2 %	65,91	

Patient III H.C. ♂ Tetraplegie 10 Jahre

Reizstärke: 280 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	2940	71,06	2,42
A2	3224	130,94	4,06
B1	2128	34,96	1,64
B2	2292	40,02	1,75
C1	863	39,06	4,53
C2	1138	25,24	2,22

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

56,88 msec $\hat{=}$ 2,77 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	27,62	
B2 %	28,91	B % 28,27
C1 %	70,65	C % 67,68
C2 %	64,70	

Patient IV S., A. ♀ Tetraplegie 10 Jahre
Reizstärke: 300 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	2216	28,76	1,30
A2	2330	30,20	1,30
B1	1471	16,29	1,11
B2	1645	15,87	0,95
C1	662	15,57	2,05
C2	769	10,38	1,35

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

19,48 msec Δ 1,34 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	25,57		
B2 %	29,40	B %	27,59
C1 %	70,13	C %	68,57
C2 %	67,00		

Patient V D., C. ♀ Diplegie 8 Jahre
 Reizstärke: 170 V (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	3037	19,44	0,64
A2	3106	18,12	0,58
B1	2124	19,10	0,90
B2	2218	14,59	0,66
C1	936	19,70	2,10
C2	990	17,10	1,72

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

14,48 msec $\pm$ 1,34 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	30,06		
B2 %	28,59	B %	29,33
C1 %	69,18	C %	68,65
C2 %	68,12		

Patient VI K., J. ♂ Diplegie 9 Jahre

Reizstärke: 400 V (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	1602	28,63	1,79
A2	2264	40,74	1,80
B1	1089	12,46	1,15
B2	1634	22,66	1,39
C1	512	11,63	2,27
C2	719	11,04	1,45

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

21,19 msec $\hat{=}$ 1,65 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	32,02		
B2 %	27,83	B %	29,93
C1 %	68,40	C %	68,14
C2 %	68,24		

Patient VII S., S. ♀

Diplegie

7 Jahre

Reizstärke: 150 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	2701	51,67	1,91
A2	3214	42,38	1,32
B1	2263	25,43	1,12
B2	2182	35,81	1,64
C1	1052	20,82	1,98
C2	1373	30,66	2,23

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

34,46 msec $\hat{=}$ 1,70 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	16,22		
B2 %	32,11	B %	24,17
C1 %	61,05	C %	59,17
C2 %	57,28		

Patient VIII D., U. ♀ Hemiplegie 8 Jahre
 Reizstärke: 500 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	2452	26,82	1,09
A2	2630	19,26	0,73
B1	1975	33,04	1,67
B2	2013	29,40	1,46
C1	1343	32,82	2,40
C2	1414	48,48	3,43

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

32,09 msec $\hat{=}$ 1,80 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	19,45		
B2 %	23,46	B %	21,46
C1 %	45,23	C %	45,74
C2 %	46,24		

Patient IX H., S. ♂ Hemiplegie 7 Jahre
 Reizstärke: 500 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	1458	10,31	0,71
A2	2884	23,73	0,82
B1	948	22,80	2,40
B2	1998	18,37	0,92
C1	526	10,45	1,90
C2	1005	11,18	1,11

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

16,14 msec $\hat{=}$ 1,33 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	34,90		
B2 %	30,72	B %	32,81
C1 &	63,92	C %	64,54
C2 %	65,15		

Patient X

M., T. ♂

Hemiplegie
anfallsbereit

7 Jahre

Reizstärke: 350 Volt (0,2 msec)

1. Überdauerungszeiten

	ÜZ	S.E.M.	S.E.M.
	in msec	in msec	in %
A1	2519	22,78	0,90
A2	3231	72,11	2,23
B1	1730	14,61	0,85
B2	2249	18,54	0,68
C1	859	16,03	1,87
C2	1122	21,54	1,92

durchschnittl. S.E.M. der Meßreihen

27,60 msec $\hat{=}$ 1,43 %

2. Wirkung der Medikamente (in %)

B1 %	31,32		
B2 %	30,39	B %	30,86
C1 %	65,90	C %	65,59
C2 %	65,27		

II. Literaturverzeichnis

1. Abrams, W.B., Joubert, L.: Biometrische und statistische Methoden in der klinischen Pharmakologie, aus Kuemmerle et al., "Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie", Urban & Schwarzenberg 1971
2. Birkmayer, W. und L.G.: Myopharmakæ, aus "Pharmakologie und Pharmakotherapie" von Kuemmerle et al., Urban & Schwarzenberg 1971
3. Buchthal, F.: Muskelaktionspotentialuntersuchungen am gesunden und kranken Muskel, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Band 173, S. 448, 1958
4. Diem, K. und Lentner C., Wissenschaftliche Tabellen Geigy - Statistik und Mathematik, Dokumenta Geigy 1969
5. Disa, Firma: Medizinische Elektronik, A/S-Herlev-Denmark
6. Dowling, M.H. et al.: Digitalcomputer zur Analyse des EMG, Electromyography 9, S. 78 - 84, 1969
7. Ewerbeck, H.: Zerebrale Spätschäden nach Risikogeburten, Zeitschrift für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Heft 10, 1971
8. Ferner, H.: Anatomie des Nervensystems, Ernst Reinhardt Verlag, München/Basel, 1964
9. Finsterwalder, C.: Die medikamentöse Beeinflussung der infantilen Zerebralparese und ihre Objektivierung mit der Elektromyographie, Inaug. Diss., München, 1967

10. Garrone, G. et al.: Die Indikationen für ein neues Muskelrelaxans in der ambulanten Psychiatrie (GAMAQUIL), Schweizerische Medizinische Wochenschrift 90, Nr. 9, S. 217 - 219, Basel 1960
11. Göb, A.: Zentrale und spinale Erkrankungen, aus "Lehrbuch der Orthopädie und Traumatologie" von Max Lange, Band 2, S. 196 - 262, Enke Verlag, Stuttgart, 1965
12. Granit, et al.: Supraspinal control of the muscle spindle and its significance, J. Physiology 122, S. 498 - 500, London, 1953
13. Hahn, N. et al.: Die Wirkung des Gamma-Phenylpropylcarbamats auf gesunde Versuchspersonen, Arzneimittelforschung 13, S. 601 - 603, Editio Cantor, Aulendorf i. Wttbg., 1963
14. Harnack, von, G.A.: Kinderheilkunde, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1971
15. Hoffmann, W.: Elektromyographische Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung der Muskelspastik, Pädiatrie und Grenzgebiete 3, S. 130 - 138, 1964
16. Jedlitschka, H.-J.: Der Fremdreﬂex bei der infantilen Zerebralaparese, seine elektromyographische Registrierung und Anwendung bei der Prüfung myotonolytischer Substanzen, Inaug. Diss., München 1967
17. Käser, et al.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II, Schwangerschaft und Geburt, Georg Thieme Verlag, 1967
18. Keidel, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967

19. Keller-Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde,
Georg Thieme Verlag, 1969
20. Kuschinsky, G. und Lüllemann, H.: Pharmakologie,
Georg Thieme Verlag, 1964
21. Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie, Band 2,
Urban & Schwarzenberg, 1962
22. La Roche, Firma: Beschreibung des Präparats Ro 5-3350,
Grenzach, Baden
23. Laubenthal: Leitfaden der Neurologie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
24. Lenz, W.: Medizinische Genetik,
Georg Thieme Verlag, 1970
25. Lindemann, N.: Die infantilen Zerebralpareesen,
Georg Thieme Verlag, 1964
26. Martius, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe,
Georg Thieme Verlag, 1971
27. Mumenthaler, M.: Neurologie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
28. Norris, F.H., Jr.: The EMG,
Grune & Stratton, New York and London, 1963

29. Notermans, S.L.H.: Bepaling van Pijndrempel Door
Keiddel van Electriche Prillkels en Haar Klinische Toepassing
(Messung der Schmerzschwelle mittels elektrischer Reizung und
ihre klinische Anwendung);
Drukkerij vom Amderlu N.V., Groningen, 1962
30. Olivetti, Firma: Bedienungsanleitung für den Rechner LOGOS 250,
1972
31. Pitzen, P., Rössler, H.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Orthopädie,
Verlag Urban & Schwarzenberg, 1970
32. Reinold, E. und Georgiades, E.: Zum Thema "Der geburtshilf-
liche Schnelleingriff",
Zeitschrift für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Heft 11, 1971
33. Rein-Schneider: Physiologie des Menschen,
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, 1964
34. Roselle, N.: Atlas of Electromyography,
Publications universitaires, Louvain, Belgique, 1959
35. Scheid, W.: Lehrbuch der Neurologie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
36. Siegenthalter, W.: Klinische Pathophysiologie,
Georg Thieme Verlag, 1970
37. Sieglbauer, F.: Lehrbuch der normalen Anatomie des Menschen,
Urban & Schwarzenberg, 1968
38. Starck, D.: Embryologie,
Georg Thieme Verlag, 1965

39. Steinbrecher, W.: Elektromyographie in Klinik und Praxis,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965
40. Stille, G.: Zentrale Muskelrelaxantien,
Arzneimittelforschung 12, S. 340 - 347, Editio Cantor, Aulendorf
in Wttbg., 1962
41. Struppler, A.: Elektrodiagnostik,
aus "Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder" von
G. Bodechtel, Georg Thieme Verlag, 1963
42. Struppler, A.: und Rupprecht, E.O.: Elektromyographie (EMG)
und Elektroneurographie,
EEG-EMG-Zeitschrift, Band 2, 1, S. 2 - 16, Georg Thieme
Verlag, 1971
43. Surber, W.: Gamma-Phenylcarbamat, eine neue Substanz mit
muskelrelaxierenden und tranquilisierenden Eigenschaften,
Arzneimittelforschung 9, S. 143 - 146, Editio Cantor, Aulendorf
in Wttbg., 1959
44. Valk, van der, J.M.: Onderzoekingen over de elektrische
huidweerstand (Untersuchungen über den elektrischen Hautwider-
stand),
Fix, Amsterdam, Antwerpen, 1958
45. Vogel, U.: Elektromyographische Untersuchungen vor und nach
Verabreichung von Myotonolytika bei infantilen Zerebralparen,
Inaug. Diss. München, 1966
46. Vyklický, L.: Elektromyografické Projevy stimulace nervus-ulnaris
(Elektromyographische Reflexantworten bei der Nervenreizung des
menschlichen nervus ulnaris)
Statui pedagogické Wkladatelsrvi, Praha, 1962

47. Weber, E.: Grundriß der Biologischen Statistik, VEB,
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1964
48. Weingärtner, L.: Spezielle Pharmakotherapie im Säuglings- und
Kindesalter, aus Kuemmerle et al.,
Urban & Schwarzenberg, 1971

Lebenslauf

Am 11. September 1945 wurde ich, Veit-Stefan Palm, als erster Sohn des Diplom-Kaufmanns Dr. rer. pol. Ulrich Palm und seiner Frau Elke, geb. Lassen, in Unterkochen/Wttbg. geboren.

In Ulm besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium; dort legte ich auch im Februar 1965 am Kepler-Gymnasium die Reifeprüfung ab. Darauf folgten ab 1. April zwei Jahre bei der Bundeswehr, die ich am 31. März 1967 als Leutnant verließ.

Im Sommersemester 1967 immatrikulierte ich mich als Student der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München und legte dort in den Jahren 1968 und 1969 die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung ab.

Im Jahr 1967 hatte ich meine jetzige Frau Heidrun, geb. Drescher, geheiratet. Unsere beiden Kinder, Marcus Christian und Ulrike Stefanie, sind jetzt 5 und 3 Jahre alt.

Im Dezember 1972 schloß ich mein Medizinstudium an der Universität München mit dem Staatsexamen ab.

Nach der Medizinalassistentenzeit möchte ich mich in Geburtshilfe und Gynäkologie spezialisieren.

Mein Dank gilt allen, die mir halfen, diese Arbeit zu verwirklichen;

vor allem Herrn Prof. Göb für die Überlassung des Themas und Herrn Oberarzt Dr. Stotz für seine Unterstützung und Ratschläge.

Ganz besonders möchte ich aber den Kindern des Spastikerzentrums in München für ihre Mitarbeit danken.

